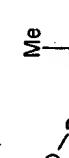
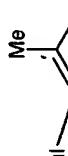


TECHNICAL FOCUS A preferred candasartan derivative is its ester with 1-cyclohexylcarboxyethoxyethanol (known as candasartanexel). Sustainable candasartan salts include its ammonium or alkali metal salts. The TTS may also contain diuretics and/or calcium antagonists, e.g. hydrochlorothiazide (HCTZ), amlodipine and/or their derivatives, analgesics or salts. The TTS is in the form of a plaster comprising an impermeable covering layer, a removable protective layer and a matrix system which contains the active compound and is covered with adhesive. The covering layer is made of polyacrylate, polypropylene, polyurethane or polyethylene, which is metallized or colored. The protective layer is made of polyester, polypropylene, polyisobutylene, polyacrylate, ethylene vinyl acetate, polyurethane, polyisobutylene or silicone and/or polyethylene-coated paper. The matrix layer is made of polyacrylate, silicone, polyisobutylene, rubber, rubber-like synthetic homo-, co- or block copolymers, butyl rubber, styrene/polyisoprene copolymers, polyurethane, ethylene copolymers, polyisobutylene or styrene/butadiene copolymers. Instead of the matrix system, the TTS may contain a reservoir, a microporous or semi-permeable membrane and an adhesive layer. This contains

EXAMPLE 10 Glass beads (about 50 micro m) were derivatized by sequential reaction with nitric acid ; 3-aminopropyltrimethoxysilane and glutaraldehyde , then reacted with random 15-mer oligonucleotides in phosphate buffer. The beads (50-300 μ g) were added to a suspension of unperfected cells in pH 7 buffer and subjected to ultrasound, which increased the temperature to 80°C, releasing DNA which was denatured and then reacted with the probes. The beads were recovered, dried then eluted, e.g. with water, to isolate nucleic acid.	TECHNOLOGY FOCUS Biotechnology - Preferred Method: Contact between sample and (A) is carried out with exposure to ultrasound (preferably of 20-50 Hz, to break up the sample and denature the released DNA by heating). Retained (I) is released at high temperature, especially at 70°C, in presence of a solvent. The solvent, and/or the washing solution, is water or a buffer. Typical samples are cells, or their homogenates, viral suspensions, body fluids, tissues, water, soil, plant homogenates, amber.	Instrumentation And Testing - Preferred Apparatus: (A) comprise 4x different random sequences, where x = number of nucleotides in (A), and
especially 10. All (A) are present in practically equal amounts and the 5'-end is modified, especially biotinylated or derivatized with an amino group, to allow coupling to streavidin or diuldehyde modified surfaces of the matrix. The matrix is a membrane or gel as used in columns, e.g. of glass, polystyrene or polypropylene, and the apparatus may be applied to the surface of a particle.	Organic Chemistry - Preparation: (A) are produced by standard chemical synthesis, using an equimolar amount of all 4 deoxyribonucleotide triphosphate so that they have the same probability of occupying any given position. (A) may include non-natural bases and/or RNA monomers.	(7pp.251DwgNo.04)

DE 19620599-A+	<p>Pg = protecting group; R^1 = vinyl, monocyclic aryl or 5-6 membered heteroaryl (containing O, N and/or S atoms) and all optionally substituted with OR, NR^2R^3, alkyl, alkanyl and/or alkynyl; and the vinyl, aryl and aryl are also optionally substituted by halo;</p> <p>R^1 and R^6 = as for R^1.</p>	 <p>(a)</p>	 <p>(b)</p>	 <p>(c)</p>	 <p>(d)</p>	<p>(cis or trans)</p> <p>(cis or trans)</p> <p>(cis or trans)</p> <p>(cis or trans)</p>	<p>INDEPENDENT CLAIMS are also included for the preparation of compounds (a), (b), (c), (d') and (d'').</p> <p>ACTIVITY</p> <p>Cytostatic.</p> <p>MECHANISM OF ACTION</p> <p>None given.</p> <p>USE</p>
----------------	---	---	---	--	---	---	---

PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



<p>(51) Internationale Patentklassifikation 6 : A61K 9/70</p>	A2	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/56734</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. November 1999 (11.11.99)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/03029</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 4. Mai 1999 (04.05.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 20 151.6 6. Mai 1998 (06.05.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HEXAL AG [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STRÜNGMANN, Thomas [DE/DE]; Hexal AG, Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationales Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>
<p>(54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM FOR THE ADMINISTRATION OF CANDESARTAN</p> <p>(54) Bezeichnung: TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM ZUR ANWENDUNG VON CANDESARTAN</p> <p>(57) Abstract The invention relates to a transdermal system containing an active ingredient and used for the administration of candesartan or its pharmaceutically compatible esters and salts.</p> <p>(57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft ein wirkstoffhaltiges transdermales System zur Anwendung von Candesartan oder dessen pharmazeutisch unbedenkliche Ester und Salze.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Transdermales therapeutisches System zur Anwendung von Candesartan

Die Erfindung betrifft ein wirkstoffhaltiges transdermales System zur Anwendung von Candesartan und/oder dessen pharmazeutisch unbedenklichen Estern und/ oder Salzen.

Candesartan (2-Ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-benzimidazol-7-carbonsäure) ist ein hoch spezifischer, nicht peptidischer Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist. Es besitzt eine hohe Spezifität und eine starke Affinität an den AT₁-Rezeptor sowie eine lange Bindungsdauer und somit eine lange Wirksamkeit. Candesartan wird hauptsächlich zur Behandlung von essentieller Hypertonie (nicht organbedingter Bluthochdruck), Herzerkrankungen, Schlaganfällen, Nephritis (EP-0459136 B1) und linksventrikulärer Hypertrophie verwendet.

Bei der oralen Verabreichung wird der Ester (Candesartancilexetil) von Candesartan und 1-(Cyclohexyloxycarbonyloxy)-ethanol als „Prodrug“ verwendet (EP-0459136 B1), um die für die Magenpassage nötige Stabilität zu gewährleisten und somit die Bioverfügbarkeit zu erhöhen (Kubo, K.; Kohara, Y. and co-workers; J. of Medicinal Chemistry; 36(16)2343-2349/1993). Dieser Ester wird im Gastrointestinaltrakt durch Esterhydrolyse vollständig in seine Wirkform Candesartan überführt, welches um 30% aktiver ist als der Ester. Candesartan wird dann weitläufig im Gewebe und in den Blutgefäßen verteilt. Die Eliminierung von Candesartan aus den Blutgefäßenwänden erfolgt wesentlich langsamer als aus dem Plasma, wodurch die langanhaltende Wirkung hervorgerufen wird. Candesartan wird teilweise in der Leber zu inaktiven Metaboliten weiter metabolisiert. Candesartan und seine Metaboliten werden dann nach der Leber- Gallen- Passage über den Kot und Urin ausgeschieden. Die im

Darm abgespaltene Esterseitenkette vom Candesartancilexetil wird hauptsächlich als Cyclohexanol absorbiert und im Gewebe verteilt. In der Leber findet dann der Abbau zu Cyclohexandiol, Cyclohexantriol und anderen Abbauprodukten statt. Die Bioverfügbarkeit von Candesartan beträgt dabei nur 14%. Der maximale therapeutische Effekt wird bei oraler 5 Einnahme nach 4 Wochen erreicht, da durch das langsame Besetzen der Rezeptoren eine allmähliche Blutdrucksenkung erfolgt.

Bisher erfolgt die Verabreichung von Candesartancilexetil ausschließlich oral oder intravenös. Da Candesartan während der Magenpassage durch die Magensäure abgebaut wird, muß der 10 Wirkstoff entweder verestert oder eine aufwendige Darreichungsform wie z.B. eine magensaftresistente Beschichtung geschaffen werden. Dadurch entstehen zusätzliche Kosten, sowohl für die Maschinen und Arbeitskräfte als auch für das zusätzlich benötigte Material. Bei der oralen Applikation von Wirkstoffen ist die Bioverfügbarkeit häufig unbefriedigend. In 15 diesem Fall beträgt sie nur 14%. Die hepatische Metabolisierung des Wirkstoffes bei der ersten Leberpassage kann zu unerwünschten Konzentrationsverhältnissen und toxischen Nebenprodukten sowie zur Verminderung der Wirkung führen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es nun, ein transdermales System für die systemische Verabreichung von Candesartan und/ oder einem seiner pharmazeutisch unbedenklichen 20 Estern oder Salze bereitzustellen, wobei die Nachteile bisher angewandter oraler oder intravenöser Verabreichungsformen vermieden werden sollen.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß Candesartan und/ oder dessen pharmazeutisch unbedenkliche Ester und Salze mittels eines transdermalen therapeutischen 25 Systems in der Art und Weise verabreicht werden kann, daß ein therapeutisch wirksamer Blutspiegel erzielt wird. Durch die Möglichkeit der Verwendung des Wirkstoffes Candesartan und/ oder dessen pharmazeutisch unbedenklicher Ester und Salze, die direkt systemisch zur Wirkung gelangen, kann die Bioverfügbarkeit beträchtlich erhöht und die Höhe der Dosierung stark gesenkt werden. Die Belastung des Organismus und die Beeinträchtigung der Leber 30 durch die Metabolisierung kann somit wesentlich verringert werden. Durch die Verwendung eines transdermalen therapeutischen Systems wird eine gesteuerte, kontrollierte Wirkstoffabgabe ermöglicht, so daß hohe Blutplasmaschwankungen vermieden und ein konstanter Blutplasmaspiegel auch über mehrere Tage hinweg garantiert werden kann. Die

optimale Wirkung des Wirkstoffes wird so bequem und zuverlässig erreicht. Der maximale therapeutische Effekt wird schon nach 3 Wochen erreicht.

Ebenfalls als Vorteil ist die einfache und bequeme Anwendung von Pflastern im Vergleich zur oralen oder intravenösen Darreichung zu sehen. Da das System extern appliziert wird, kann es ohne Wechsel sehr lange auf diese Weise seine ihm zugesetzte Funktion erfüllen. Dies ist mit oralen Systemen schlechterdings unmöglich, da sie durch die Verdauungstätigkeit nach längstens einem Tag den Organismus verlassen. Zudem ist es für den Patienten einfacher und angenehmer anstatt 1 Mal pro Tag eine Tablette einnehmen zu müssen, nur 1-2 Mal pro Woche an die Medikamenteneinnahme denken zu müssen.

10

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe wird nun durch ein transdermales therapeutisches System mit einem Gehalt an Candesartan und/ oder einem seiner pharmazeutisch unbedenklichen Ester oder Salze gelöst, insbesondere durch Candesartan und/ oder Candesartancilexetil.

15

Als mögliche Salze von Candesartan kommen vor allem Alkalosalze, wie z.B. das Kalium-, Natrium- und Lithiumsalz sowie das Ammoniumsalz in Frage.

20 Candesartan und/ oder einer seiner pharmazeutisch verträglichen Ester oder Salze als Wirkstoff kann ferner in Kombination mit weiteren bekannten Wirkstoffen vor allem Diuretika und Ca- Antagonisten angewendet werden, z.B. Hydrochlorothiazid (HCTZ) oder Amlodipin. Diese Wirkstoffe bewirken einen additiven antihypertensiven Effekt.

25 Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System kann ein Pflaster darstellen. Bei diesem Pflaster kann es sich um ein Matrix- oder Membransystem handeln, welches eine undurchlässige Deckschicht und eine abziehbare Schutzschicht aufweist. Als Bestandteil der undurchlässigen Deckschicht kommen Polyester, Polypropylen, Polyurethan oder Polyethylen in Frage, die bei Bedarf metallisiert oder pigmentiert werden können. Für die abziehbare Schutzschicht kommen Polyester, Polypropylen, Polysiloxan, Polyacrylat, Ethylenvinylacetat, 30 Polyurethan, Polyisobuten oder Papier mit Silikon- und /oder Polyethylenbeschichtung in Betracht.

Das Matrixpflaster kann aus einer undurchlässigen Deckschicht, aus einer oder mehreren den Wirkstoff und/ oder einer seiner pharmazeutisch unbedenklichen Ester oder Salze und gegebenenfalls weiteren Wirkstoffen und/ oder Permeationsförderer und/ oder Aminosäuren enthaltenden, selbstklebenden Matrixschicht oder einer Matrixschicht, die mit einem

5 Haftkleber beschichtet ist und einer abziehbaren Schutzschicht bestehen. Bei dem in der Matrix enthaltenen Wirkstoff kann es sich um Candesartan und/ oder um dessen pharmazeutisch unbedenklichen Ester oder Salze, sowie bei der Kombination zudem um weitere Wirkstoffe wie Ca- Antagonisten oder Diuretika z.B. Amlodipin oder HCTZ handeln.

10 Für die Matrix können die medizinisch üblichen Matrixbildner wie Polyacrylat, Silikon, Polyisobutylen, Kautschuk, kautschukähnliche synthetische Homo-, Co- oder Blockpolymere, Butylkautschuk, Styrol/ Isopren- Copolymerisat, Polyurethane, Copolymere des Ethylens, Polysiloxane oder Styrol/ Butadien- Copolymerisat verwendet werden.

15 Eine weitere Ausführungsform der Erfindung stellt ein Membransystem dar. Dieses kann aus einer undurchlässigen Deckschicht; einem wirkstoffhaltigen Reservoir oder einer Reservoirschicht, einer semipermeablen Membran, einer fakultativen Haftklebeschicht und einer abziehbaren Schutzschicht bestehen. Das Reservoir kann Candesartan und/ oder einen seiner pharmazeutisch unbedenklichen Ester oder Salze, gegebenenfalls weitere Wirkstoffe

20 und/ oder Permeationsförderer, Stabilisatoren, Emulgatoren, Verdickungsmittel und/ oder übliche Membransystem- bzw. Reservoirpflaster- Hilfsmittel enthalten. Das Reservoir bzw. die Reservoirschicht liegt zwischen der Deckschicht und der Membran. Als Gelbildner können bei Bedarf Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Carboxyvinylpolymer, Natrium- Plyoxilat, Carboxymethylcellulose oder ein Gemisch aus

25 diesen verwendet werden.

Die Membran, die üblicherweise aus inerten Polymeren, insbesondere auf Basis von Polypropylen, Polyvinylacetat, Polyamid, Ethen- Vinylacetat- Copolymeren oder Silikon, besteht, kann je nach Porengröße eine die Wirkstofffreisetzung kontrollierende Wirkung

30 haben.

Für die Haftklebeschicht des oben beschriebenen erfindungsgemäßen Matrix- oder Membransystems kann man ein druckempfindliches Klebemittel beispielsweise auf

Polyurethanbasis, Polyisobutylenbasis, Polyvinyletherbasis, Siliconbasis oder Acrylatbasis wählen.

Bei dem Klebemittel auf Silikonbasis kann es sich um Silikonkleber handeln, welche auf zwei Hauptbestandteilen basieren: Ein Polymer oder Klebstoff, insbesondere Polysiloxan, und ein tackershöhendes Harz. Der Polysiloxankleber ist gewöhnlich mit einem Vernetzer für den Kleber, typischerweise mit einem hochmolekularen Polydiorganosiloxan, und mit dem Harz zubereitet, um über ein angemessenes organisches Lösungsmittel eine dreidimensionale Silikatstruktur zu ergeben. Die Zumischung des Harzes zu Polymer ist der wichtigste Faktor, um die physikalischen Eigenschaften der polysiloxanen Kleber zu ändern; vgl. beispielsweise Sobieski, et al., „Silicone Pressure Sensitive Adhesives“, Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology, 2nd ed., pp. 508-517 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New sive Technology, 2nd ed., pp. 508-517 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989).

Ein weiteres Beispiel für ein druckempfindliches Klebemittel auf Silikonbasis ist trimethyliertes Siliciumdioxid, das mit Polydimethylsiloxan mit endständigen Trimethylsiloxy- Gruppen behandelt worden ist.

Bei den Klebemitteln auf Acrylatbasis kann es sich um ein beliebiges Homopolymer, Copolymer oder Terpolymer, bestehend aus verschiedenen Acrylsäurederivaten handeln.

So können die Acrylatpolymere Polymere eines oder mehrerer Monomere von Acrylsäuren und anderen copolymerisierbaren Monomeren sein. Außerdem können die Acrylatpolymere Copolymere von Alkylacrylaten und/ oder -methacrylaten und/ oder copolymerisierbaren sekundären Monomeren oder Monomeren mit funktionellen Gruppen umfassen. Verändert man den Betrag jeder Sorte, die als Monomer hinzugefügt ist, können die kohäsiven Eigenschaften der daraus resultierenden Acrylatpolymere verändert werden. Im allgemeinen besteht das Acrylatpolymer aus mindestens 50 Gew.-% eines Acrylat-, Methacrylat-, Alkylacrylat- oder Alkylmethacrylat-Monomers, 0 bis 20 % eines funktionellen Monomers, copolymerisierbar mit Acrylat, und 0 bis 40 % eines anderen Monomeren.

Im folgenden sind Acrylatmonomere aufgeführt, die mit Acrylsäure, Methacrylsäure, Butylacrylat, Butylmethacrylat, Hexylacrylat, Hexylmethacrylat, Isooctylacrylat,

Isooctylmethacrylat, 2-Ethylhexylacrylat, 2-Ethylhexylmethacrylat, Decylacrylat, Decylmethacrylat, Dodecylacrylat, Dodecylmethacrylat, Tridecylacrylat und Tridecylmethacrylat verwendet werden können.

5 So können funktionelle Monomere, die mit den oben genannten Acrylaten, Methacrylaten, Alkylacrylaten oder -methacrylaten copolymerisierbar sind, eingesetzt werden, beispielsweise Acrylsäure, Methacrylsäure, Maleinsäure, Maleinhydrid, Hydroxyethylacrylat, Hydroxypropylacrylat, Acrylamid, Dimethylacrylamid, Acrylnitril, Dimethylaminoethylacrylat, Dimethylaminoethylmethacrylat, tert.-Butylaminoethylacrylat, 10 ter.-Butylaminoethylmethacrylat, Methoxyethylacrylat und Methoxyethylmethacrylat.

Weiter Einzelheiten und Beispiele für druckempfindliche Acrylate, welche für die Erfindung geeignet sind, sind in Satas Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology „Acrylic Adhesives“, 2nd ed., pp. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989) 15 beschrieben.

Als Permeationsförderer lassen sich ein- und/oder mehrwertige aliphatische, cycloaliphatische und /oder aromatisch- aliphatische Alkohole mit jeweils bis zu acht C- Atomen, z.B. Ethanol, 1,2-Propandiol, Dexpanthenol und/ oder Polyethylenglykol; Alkohol/ Wasser- Gemische; 20 gesättigte und/ oder ungesättigte Fettalkohole mit jeweils 8- 18 C- Atomen; Terpene; z.B. Cineol, Carveol, Menthon, Terpineol, Verbenon, Menthol, Limonen, Thymol, Cymen, Terpinen-4-ol, Neomenthol, Geraniol, Fenchon; Gemische aus Terpenen und Ethanol und/ oder Propylenglykol; Teebaumöl; gesättigte und/ oder ungesättigte cyclische Ketone; Alkyl- Methylsulfoxide; gesättigte und/ oder ungesättigte Fettsäuren mit jeweils 8- 18 C- Atomen; 25 deren Ester und Salze; natürliches Vitamin E; synthetisches Vitamin E und/ oder Vitamin E-Derivate; Sorbitanfettsäureester und ethoxylierte Sorbitanfettsäureester; Azone (Laurocapram); Azone gemischt mit Alkoholen; Harnstoff; 1-Alkylpyrrolidon; Blockcopolymere von Polyethylenglykol und Dimethylsiloxan mit kationischer Gruppe an einem Ende; Folat-Polyethylenglykol-Liposom, Proliposom; Polyoxyethylen-10-stearylether; 30 Gemisch aus Polyoxyethylen-10-stearylether und Glyceryldilaurat; Dodecyl-2-(N,N-dimethylamino)-propanoltetradecanoat und/ oder Dodecyl-2-(N,N-dimethylamino)-propianat; N-Acetylprolinatester mit mehr als 8 C-Atomen; nichtionische Tenside, z.B. Laurylether, Ester von Polyoxyethylen; Ethosom (Phospholipidvesikel); Dimethyl(arylimino)sulfuran;

Gemisch aus Ölsäureanalogia und Propylenglykol; Gemisch aus Padimat O, Oktysalicylat, Oktymethoxycinnimat und Laurocapram und/ oder Gemische aus all diesen Komponenten verwenden.

5 Die Erfindung wird durch nachstehende Beispiele näher erläutert, ohne aber den Erfindungsumfang damit einzuschränken.

Beispiel 1 (Matrix- Pflaster)

10 Es werden 11,1 g Candesartancilexetil in 75 g Aceton reinst gelöst und mit 8 g Copherol F1300 versetzt. Die klare Lösung wird zu 169 g eines ca. 36%igen Acrylat- Copolymeren (Duro- Tak 387-2353, Nat. Starch & Chemical B.V.) gegeben und gerührt. Die homogene Lösung wird auf einer silikonisierten Polyesterfolie (z.B. 75 µm) oder auf silikonisiertem Papier ausgestrichen und bei 35 °C bis 85 °C getrocknet, so daß ein Matrix- Trockengewicht von 80 ± 10% g/m² erhalten wird. Auf die Matrixseite wird anschließend die abziehbare Schutzschicht (z.B. Polyester 15 µm) kaschiert.
15 Es werden TTS mit einer Fläche von 20 cm² ausgestanzt.
Es werden TTS mit einer Fläche von 20 cm² ausgestanzt.
Ein Pflaster dieser Größe enthält 16 mg Candesartan und 16 mg α-Tocopherol.

20 Beispiel 2 (Reservoir- Pflaster) (siehe Zeichnung)

Zuerst werden 138,4 g Candesartancilexetil in 861,6 g einer Mischung aus Ethanol abs. 65% (V/G), Copherol F1300 10% (V/G) und Hydroxypropylcellulose 1% (V/G) unter Rühren gelöst. Diese Mischung stellt die Verumlösung für das Reservoir dar. Mit 400 ± 5% mg der 25 Verumlösung wird das Reservoir gefüllt.
Das transdermale therapeutische System (siehe Zeichnung) besteht zum einen aus der fakultativen Klebeschicht, die den Klebering bildet. Auf diese Schicht wird eine heißsiegelfähige, undurchlässige Deckschicht aufgebracht. Auf der der Haut zugewandten Seite wird das Reservoir auf der Deckschicht befestigt und mit einer mikroporösen EVA- 30 Membran (Cotran 9702, 3M) abgeschlossen. Als abziehbare Schutzschicht dient eine silikonisierte PET- Folie.

Ein Pflaster enthält also:

Candesartancilexetil	55,36 mg (entsprechend 40 mg Candesartan)
Copherol F1300	40 mg
Ethanol abs.	300,64 mg
Hydroxypropylcellulose	4 mg

5

Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System mit einem Gehalt an Candesartan oder einem seiner pharmazeutisch unbedenklichen Ester oder Salze.
2. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch Candesartan als Wirkstoff.
3. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch Candesartancilexetil als Wirkstoff.
4. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die Ammonium- und/oder Alkalosalze von Candesartan als Wirkstoff.
5. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch Candesartan oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Ester oder Salze als Wirkstoff in Kombination mit weiteren Wirkstoffen.
6. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 5, gekennzeichnet durch mindestens einen weiteren Wirkstoff, der die Candesartan- Wirkung verstärkt.
7. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 5 oder 6, gekennzeichnet durch Diuretika und/ oder Ca-Antagonisten als weitere Wirkstoffe.
8. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche in Form eines Pflasters mit einer undurchlässigen Deckschicht und einer abziehbaren Schutzschicht, insbesondere in Form eines Matrixsystems oder eines Membransystems.
9. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 8, gekennzeichnet durch eine Deckschicht auf Basis von Polyester, Polypropylen, Polyurethan oder Polyethylen, gegebenenfalls jeweils metallisiert oder pigmentiert.
10. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 8, gekennzeichnet durch eine abziehbare Schutzschicht auf Basis von Polyester, Polypropylen, Polysiloxan, Polyacrylat,

Ethylenvinylacetat, Polyurethan, Polyisobuten oder Papier mit Silikon- und /oder Polyethylenbeschichtung.

11. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 8, 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Matrixsystem mit

- 5 • einer undurchlässigen Deckschicht,
- einer oder mehreren wirkstoffhaltigen selbstklebenden Matrixschicht(en) oder einer oder mehreren wirkstoffhaltigen Matrixschicht(en), die mit einem Haftkleber beschichtet sind,
- einer abziehbaren Schutzschicht und
- 10 • Candesartan oder einem seiner pharmazeutisch verträglichen Ester oder Salze als Wirkstoff handelt.

12. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 11, gekennzeichnet durch eine Matrixschicht auf Basis von Polyacrylat, Silikon, Polyisobutylen, Kautschuk, kautschukähnliche synthetische Homo-, Co- oder Blockpolymere, Butylkautschuk, Styrol/ 15 Isopren- Copolymerisat, Polyurethane, Copolymere des Ethylens, Polysiloxane oder Styrol/ Butadien- Copolymerisat.

13. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 8, 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Membransystem mit

- 20 • einer undurchlässigen Deckschicht,
- einem wirkstoffhaltigen Reservoir oder einer wirkstoffhaltigen Reservoirschicht,
- einer mikroporösen oder semipermeablen Membran,
- einer fakultativen Haftklebeschicht,
- Candesartan oder einem seiner pharmazeutisch verträglichen Ester oder Salze als Wirkstoff handelt.

25 14. Transdermales therapeutisches System nach einem der Ansprüche 13, gekennzeichnet durch eine Membran auf Basis eines inerten Polymeren, insbesondere Polypropylen, Polyvinylacetat, Polyamid, Ethylen- Vinylacetat- Copolymeren oder Silikon.

15. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Permeationsförderer, insbesondere ein- und/oder mehrwertige 30 aliphatische, cycloaliphatische und /oder aromatisch- aliphatische Alkohole mit jeweils bis zu acht C- Atomen und/ oder Polyethylenglykol; Alkohol/ Wasser- Gemische; gesättigte und/ oder ungesättigte Fettalkohole mit jeweils 8- 18 C- Atomen; Terpene; Gemische aus Terpenen und Etanol und/ oder Propylenglykol; Teebaumöl; gesättigte und/ oder

ungesättigte cyclische Ketone; Alkyl- Methylsulfoxide; gesättigte und/ oder ungesättigte Fettsäuren mit jeweils 8- 18 C- Atomen; deren Ester und Salze; natürliches Vitamin E; synthetisches Vitamin E und/ oder Vitamin E- Derivate; Sorbitanfettsäureester und ethoxylierte Sorbitanfettsäureester; Azone (Laurocapram); Azone gemischt mit Alkoholen; 5 Harnstoff; 1-Alkylpyrrolidon; Blockcopolymere von Polyethylenglykol und Dimethylsiloxan mit kationischer Gruppe an einem Ende; Folat-Polyethylenglykol- Liposom, Proliposom; Polyoxyethylen-10-stearylather; Gemisch aus Polyoxyethylen-10- stearylather und Glyceryldilaurat; Dodecyl-2-(N,N-dimethylamino)-propanoltetradecanoat und/ oder Dodecyl-2-(N,N-dimethylamino)-propianat; N-Acetylprolinatester mit mehr als 10 8 C-Atomen; nichtionische Tenside, Ester von Polyoxyethylen; Ethosom (Phospholipidvesikel); Dimethyl(arylimino)sulfuran; Gemisch aus Ölsäureanalogen und Propylenglykol; Gemisch aus Padimat O, Oktylsalicylat, Oktylmethoxycinnimat und Laurocapram und/ oder Gemische aus all diesen Komponenten

